

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U
OSIJEKU**

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Marija Antolović

**UTJECAJ KALCIJA I
PARATIREOIDNOG HORMONA NA
STVARANJE BUBREŽNIH
KAMENACA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U
OSIJEKU**

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Marija Antolović

**UTJECAJ KALCIJA I
PARATIREOIDNOG HORMONA NA
STVARANJE BUBREŽNIH
KAMENACA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren na Zavodu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Josip Galić, dr. med, spec. urologije.

Rad ima 24 lista i tri tablice.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmornoj podršci i razumijevanju tijekom svih godina studija.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Josipu Galiću na vodstvu, usmjeravanju i suradnji koja mi je uvelike pomogla u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljem doc. dr. sc. Vatroslavu Šeriću na pomoći u prikupljanju podataka i dodatnim usvojenim znanjima.

Zahvaljujem najdražim prijateljima i kolegama koji su ovo razdoblje studiranja učinili lakšim i zabavnijim.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	I
1. UVOD	1
1.1. Patogeneza	1
1.2. Sastav kamenaca.....	2
1.3. Podjela litijaze	2
1.3.1. Kalcijska litijaza.....	2
1.3.2. Urična litijaza.....	3
1.3.3. Cistinska litijaza.....	3
1.3.4. Litijaza nastala u inficiranoj mokraći (struvitna litijaza)	3
1.4. Klinička slika	3
1.5. Dijagnoza.....	4
1.6. Terapija	5
1.7. Kalcij	5
1.8. Paratireoidni hormon	5
1.8.1. Primarni hiperparatireoidizam	6
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	6
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije.....	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA	13
6. ZAKLJUČAK.....	17
7. SAŽETAK.....	18
8. SUMMARY	19
9. LITERATURA	19
10. ŽIVOTOPIS.....	20

POPIS KRATICA

CT – kompjuterizirana (računalna) tomografija

ESWL – ekstrakorporna litotripsija udarnim valovima (eng. *extracorporeal shock wave lithotripsy*)

FTIR – infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (eng. *Fourier transform infrared spectroscopy*)

COM – kalcij-oksalat monohidrat

COD – kalcij-oksalat dihidrat

PTH – paratireoidni hormon

PHPT – primarni hiperparatireoidizam

CaOx – kalcij-oksalat

CaP – kalcij-fosfat

1,25(OH)₂D₃ – 1,25-dihidroksikolekalciferol (kalcitriol)

1. UVOD

Nefrolitijaza je bolest bubrega u kojoj se mokraćni kamenci stvaraju u sabirnim tubulima, čašicama i nakapnici(1). Prevalencija litijaze u općoj populaciji je 1 – 5 % (2). Incidencija litijaze povećana je 60 – 75 % posljednjih 25 godina, što se uglavnom pripisuje načinu prehrane, posebice znatnijem unosu životinjskih proteina. Zna se da je bolest češća u muškaraca, a najčešće se pojavljuje nakon trećeg desetljeća života (1). Svaki mokraćni kamenac sastoji se od kristala i organskog matriksa. Matriks čine makromolekule koje se normalno nalaze u mokraći. Neke od njih potiču kristalizaciju, rast, agregaciju i retenciju kamenca, dok druge inhibiraju ove procese (3).

1.1. Patogeneza

Obično je riječ o utjecaju više čimbenika, bilo lokalnog ili općeg djelovanja. Značajni čimbenici u nastanku bubrežne litijaze su: a) lokalni faktori (staza mokraće, poremećaj inervacije, anomalije odvodnih putova, anatomske anomalije, recidivi infekcija), b) opći faktori (1. metabolički: kalciurija, cistinurija, urikurija, oksalurija, 2. hormoni: **primarni hiperparatireoidizam**, hipertireoza, hipervitaminoza D) (1).

Ključnu ulogu u procesu stvaranja kamenaca imaju tri čimbenika: 1) prezasićenost mokraće, 2) prisutnost inhibitora kristalizacije, 3) retencija kristalnih čestica (1). Za inhibiciju kristalizacije uglavnom su odgovorne makromolekule poput glikoproteina, dok su promotori kristalizacije uglavnom membranski lipidi (3).

Mokraća je u uobičajenim uvjetima prezasićena otopina u kojoj se čestice održavaju u otopini utjecajem zaštitnih koloida i prisutnošću inhibitora kristalizacije. Točka u kojoj počinje kristalizacija naziva se tzv.linijom saturacije, a određena je molarnim koncentracijama onih tvari koje se nalaze u otopini (npr.kalcij i oksalat) (1). Prezasićenost mokraće kalcijem smatra se najvažnijim rizičnim čimbenikom nastanka kalcijske nefrolitijaze (2).

Inhibitori kristalizacije onemogućuju nukleaciju kristala iako je otopina prezasićena. Djeluju vezanjem slobodnih iona djelujući kao kelatori (1). Primjerice, citrat stvara kompleks s kalcijem, magnezij s oksalatom (3) ili kao pravi inhibitori, apsorbirajući se na površinu kristala i sprječavajući njegov rast. Razlikuju se inhibitori male molekularne težine

(pirofosfat, magnezij, citrat, hipurna kiselina) i velike molekularne težine (glikozaminoglikani, glikoproteini) (1).

Retencija ili zadržavanje kristalnih čestica u kanalnom sustavu bubrega treći je ključni čimbenik u nastanku bubrežnih kamenaca (1) koji se odvija uz pomoć dva mehanizma. Prvi je mehanizam masovne precipitacije kristala, a drugi stvaranja kamenaca unutar stanica nefrona i limfatičnih vodova bubrega koji naknadno dopijevaju u kanalni sustav bubrega (4). Osim lokalnih i općih faktora, bitnu ulogu u nastanku mokraćnih kamenaca imaju i epidemiološki faktori. To su dob, spol, nasljeđe, etnički i geografski faktori, klima, prehrana, socijalni status, stres (1).

1.2. Sastav kamenaca

Prema sastavu, bubrežni kamenci mogu se podijeliti na anorganske i organske (5). Anorganski kamenci (kalcijev oksalat, kalcijev fosfat, magnezijev amonij-fosfat) ostavljaju vidljivu sjenu prilikom RTG snimanja dok organski kamenci (urični) ne ostavljaju. Osim tih učestalih kamenaca, rijetko se javljaju oni sastavljeni od drugih sastojaka. Primjerice, kamenci nastali izlučivanjem lijekova ili njihovih metabolita (kalij-urat, kalcij-urat, ksantin, triamteren, kalcij-mandelat, sulfonamidi, silicij dioksid) (1).

1.3. Podjela litijaze

1.3.1. Kalcijaska litijaza

U populaciji se najčešće nalaze kalcijski kamenci, a najčešći poremećaj unutar kalcijeve litijaze jest hiperkalciurija (1) koja je definirana kao 24-satna ekskrecija kalcija mokraćom veća od 4 mg/kg/dan (2). Tri su tipa hiperkalciurije. Prvi je renalna hiperkalciurija pri kojoj dolazi do prevelikog izlučivanja kalcija mokraćom, zbog oštećene funkcije tubula u sklopu tubularne bubrežne acidoze, što izaziva kompenzatorno izlučivanje PTH, povećanja produkcije $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ te povećanja gastrointestinalne apsorpcije kalcija. Drugi tip je apsorpcijska hiperkalciurija koja se definira kao primarna intestinalna hiperapsorpcija kalcija. Zbog povećane apsorpcije suprimirana je funkcija paratireoidnih žlijezda te povećana glomerularna filtracija i smanjena tubularna resorpcija kalcija. Resorpcijska hiperkalciurija treći je tip hiperkalciurije koji nastaje kod primarnog hiperparatireoidizma. Kod ovih

bolesnika u krvi nalazimo hiperkalcijemiju i hipofosfatemiju, a u urinu povišene vrijednosti kalcija i fosfata (2).

1.3.2. Urična litijaza

Prisutna je u 5 – 8 % bolesnika s litijazom. Urična kiselina konačni je proizvod metabolizma purina, a glavni izvor purina u čovjeka su prehrana, sinteza *de novo* i tkivni metabolizam (1). Kamenci urične kiseline često se pojavljuju u bolesnika sa zloćudnim bolestima, a u bolesnika koji boluju od gihta i obiteljske uricemije mogu biti prvi znak bolesti (4). Stvaraju vrlo slabu ili pak nikakvu mineralnu sjenu na nativnoj snimci urotrakta (6).

1.3.3. Cistinska litijaza

Rijedak oblik litijaze, koji čini 2 do 3 % svih kamenaca (7), a posljedica je hereditarnog poremećaja u transportu dibazičnih kiselina (cistin, lizin, arginin, ornitin) u proksimalnom tubulu i sluznici crijeva (1). Topivost ovih kamenacapovećava se pri višem pH (8). Pri radiološkoj pretrazi vide se vrlo slabo (9).

1.3.4. Litijaza nastala u inficiranoj mokraći (struvitna litijaza)

Nastaje ako je prisutna mokraćna infekcija bakterijama koje imaju sposobnost cijepanja ureje, a tijekom hidrolize troše se H^+ ioni i stvara NH_4 s posljedičnim porastom pH mokraće. Te bakterije sojevi su *Proteus* i *Providencia*, kao i neki sojevi *Klebsiella pneumoniae* i *Serratia marcescens*. Kamenci brzo rastu i mogu ispunjavati cijeli kanalni sustav (odljevna litijaza). Primjena inhibitora ureaze uz antibiotsku terapiju može biti korisna (1).

1.4. Klinička slika

Neopstruirajući kamenci ne proizvode simptome i znakove osim hematurije. Prolaz kamenaca izaziva kolike (10). Ureteralna kolika uvjetovana je grčevitom kontrakcijom glatke muskulature mokraćovoda koja je izazvana konkrementom. Prema lokalizaciji bolova može se približno odrediti mjesto konkrementa. Kod konkrementa smještenog u gornjem dijelu mokraćovoda, odnosno u pijeloureteričnom vratu, javlja se bol u slabini. Pomicanjem kamenca naniže, simptomi se lociraju u kaudalni dio trbuha (1). Bol se ne mijenja pri

promjeni položaja tijela ili pokretu, a opisuje se kao dosadna, žareća bol uz koju se mogu javiti mučnina i povraćanje (10). Česti recidivi, infekcije mokraćnog sustava, opstrukcije, broj uroloških zahvata i veličina kamenca povećavaju rizik od bubrežnog zatajenja (11).

1.5. Dijagnoza

Uz anamnezu i klinički pregled, u dijagnostici kamenaca koristi se vizualna dijagnostika, morfološka i kemijska analiza kamenca te analiza bubrežne funkcije. Vizualne metode koje se najčešće kombiniraju su ultrazvuk i intravenska urografija, a ako dijagnoza nije jasna može se koristiti kompjuterizirana tomografija (CT) te retrogradna i anterogradna pijelografija (9). CT zlatni je standard koji može detektirati više od 99 % kamenaca i trebao bi se koristiti kao prva metoda izbora u svih pacijenata, osim u slučaju kada je kontraindiciran (12).

Pregledom mokraće pronalazi se eritrociturija, a ponekad leukociturija i bakteriurija. Važne dopunske analize su bakteriološka analiza mokraće i mjerenje pH.

Nativna snimka mokraćnog sustava služi za grubu identifikaciju litijaze, ako je riječ o kamencima koji ostavljaju sjenu (anorganski kamenci te povremeno organski) (1). Ekskrecijska urografija koristi se za točnu lokalizaciju kamenaca. Pri urografiji kamenci unutar sjene kontrastnog sredstva čine defekt punjenja. Pregled UZV-om daje korisne informacije o veličini i položaju kamenca, kao i o mogućoj opstrukciji s posljedičnom dilatacijom kanalnog sustava. Izotopna renografija može dati bitne podatke o smetnjama eliminacije mokraće, osobito ako je prisutna opstrukcija kanalnog sustava. Izmokreni ili ukonjeni kamenac, metodom infracrvene spektroskopije daje značajne podatke o strukturi kamenca i čimbenicima rizika koji su potencijalni uzrok litijaze.

Neka stanja zahtijevaju kompletnu metaboličku obradu. To su: bolesnici s recidivirajućom litijazom, djeca, metabolički aktivna litijaza (rast kamenca, spontana eliminacija ili kirurška intervencija, recidiv unutar jedne godine), urična, cistinska i struvitna litijaza. Temelj te evaluacije čini određivanje mokraćnih čimbenika rizika u 24-satnom uzorku mokraće, a to su: hiperkalciurija, hiperoksalurija, hiperurikurija, hipocitraturija, hipomagneziurija i smanjeni volumen mokraće. Utvrđivanje metaboličkih čimbenika rizika usmjeruje dijetetske i farmakološke mjere kojima se može utjecati na prevenciju i liječenje bubrežnih kamenaca. U slučaju potrebe može se odrediti paratireoidni hormon (PTH) u serumu kao i vitamin D (1).

1.6. Terapija

Svi bolesnici, neovisno o vrsti kamenaca, trebaju biti liječeni nefarmakološkim mjerama, a ovisno o vrsti poremećaja, primijenjuje se farmakoterapija te kirurški pristup (1). Povećan unos tekućine i dijetetske mjere, pokazale su se korisnima u prevenciji litijaze (10).

Tiazidski diuretici utječu na tubularnu reapsorpciju kalcija u distalnom tubulu, a konačni učinak je smanjeno izlučivanje kalcija mokraćom (2). U bolesnika u kojih je uočena hipocitraturija, indicirana je terapija kalijevim citratom koja se naziva i alkalizacijskom terapijom. Alkalna mokraća povećava topljivost urične kiseline, a istodobno se smanjuje tubularna reapsorpcija citrata te raste citraturija (1). Kolestiramin, uzet sa svakim obrokom, veže oksalat i masne kiseline i tako reducira ekskreciju oksalata urinom (10).

Ekstrakorporalna litotripsija udarnim valovima (ESWL) je po trenutnim smjernicama prva linija za liječenje bubrežnih kamenaca (13). Indikacije za tu metodu jesu renalni kamenci manji od 2 cm te uretralni manji od 1 cm (14).

1.7. Kalcij

U izvanstaničnoj tekućini nalazi se 0,1 % ukupnog tjelesnog kalcija, a u stanicama i staničnim organelima oko 1 %. Sav preostali kalcij pohranjen je u kostima. Zbog toga su kosti bitno skladište u koje se kalcij pohranjuje te iz kojeg se oslobađa kad mu se koncentracija u izvanstaničnoj tekućini smanjuje. Kalcij je bitan za mnoge fiziološke procese, primjerice za prijenos živčanih signala, kontrakciju skeletnog, srčanog i glatkog mišića te zgrušavanje krvi. Za većinu kalcijevih učinaka u organizmu odgovoran je ionski oblik kalcija čija normalna koncentracija u plazmi i međustaničnoj tekućini iznosi 1,2 mmol/l (15).

1.8. Paratireoidni hormon

Paratireoidni hormon izlučuju glavne stanice paratireoidnih žlijezda, a djeluje kao nadzorni mehanizam nad izvanstaničnom koncentracijom kalcija i fosfata. Djeluje na tri razine: kost, bubreg i probavni trakt (10). Djelovanje na kost sastoji se u poticanju resorpcije kosti već postojećim osteoklastima te stimulaciji osteocitne osteolize i formiranja novih osteoklasta kao odgovor na pad koncentracije ionskog kalcija u krvi ispod 1,25 mmol/l (16). Djelovanje PTH na bubreg očituje se u povećanoj reapsorpciji kalcija u distalnim kanalićima i smanjenju

reapsorpcije fosfatnih iona u proksimalnim kanalićima bubrega (15). PTH neizravno utječe na apsorpciju kalcija u crijevima (16) tako što povećava crijevnu apsorpciju kalcija i fosfata povećanjem stvaranja aktivnog metabolita vitamina D u bubrežima, koji regulira apsorpciju ovih minerala u gastrointestinalnom traktu (15).

1.8.1. Primarni hiperparatireoidizam

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) smatra se važnim uzrokom kalcijske nefrolitijaze (2) koja je prisutna u oko 55 % bolesnika s PHPT-om. Radi se o stanju prekomjerne sekrecije PTH u adenomu, multiplim adenomima, karcinomu i hiperplaziji (16). Receptor osjetljiv na kalcij, koji se nalazi na apikalnoj membrani proksimalnog tubula i medularnog sabirnog tubula te na bazalnoj membrani debelog uzlaznog kraka Henleove petlje i distalnom zavijenom tubulu, regulira sekreciju PTH kao odgovor na razinu kalcija u krvi (10). U tih bolesnika postoji velika sklonost stvaranju bubrežnih kamenaca jer se sav suvišak kalcija i fosfata, koji se pri hiperparatireozu apsorbira iz crijeva ili se mobilizira iz kostiju, naposljetku mora izlučiti bubrežima pa se povećava koncentracija tih tvari u mokraći. Kao posljedica, talože se kristali i stvaraju kamenci građeni od kalcijeva fosfata te kalcijeva oksalata (15). PHPT dovodi do osteolize i time do smanjenja koštane mase. Promjene se događaju i u gastrointestinalnom traktu. Hiperkalcemija povećava učestalost nastanka ulkusne bolesti zbog pojačane gastrične sekrecije, a praćena je mučninama i povraćanjem (16).

Na PHPT treba pomisliti pri povišenim vrijednostima kalcija u krvi uz neprimjereno uredan ili povišen PTH, kod recidivirajuće nefrolitijaze i pankreatitisa (1). U kliničkoj praksi određuje se ukupni kalcij u serumu (CaS) te ionski kalcij (16). Hiperkalciurija je prisutna u 70 % bolesnika s PHPT-om, a često imaju snižene fosfate u serumu. Vrijednosti alkalne fosfataze (AF) u serumu i hidroksiprolina u 24-satnoj mokraći povećane su u bolesnika s promjenama na kostima, a fosfati su sniženi (1). Vrijednost PTH u cirkulaciji određuje se radioimunološkim metodama (16), a određuje se C-terminalni biološki neaktivni fragment, čija je koncentracija u cirkulaciji najviša i dobro korelira s fiziološkim statusom paratireoidnih žlijezda (17). Osobito je koristan ultrazvučni pregled vrata uz ciljanu punkciju adenoma i citomorfološku analizu stanica (1).

PHPT liječi se kirurški, ablacijom adenoma, uz prikazivanje ostalih triju normalnih žlijezda (16). Ako se radi o hiperplaziji svih četiriju žlijezda, potrebno je napraviti suptotalnu paratireoidektomiju pri kojoj se uklanjaju tri žlijezde i polovina četvrte (1).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati postoji li povezanost vrijednosti kalcija i paratireoidnog hormona s učestalošću nastanka bubrežnih kamenaca.
2. Ispitati postoji li povezanost između sastava bubrežnog kamenca i razine paratireoidnog hormona.
3. Ispitati koji se kristal najčešće pojavljuje među ispitanicima s povišenim vrijednostima kalcija i paratireoidnog hormona.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječna studija.

3.2. Ispitanici

Iz medicinske dokumentacije Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku uzeti su podatci iz razdoblja od 2014. do 2016. godine za 47 ispitanika, od kojih je 15 muškaraca i 32 žene u dobi od 38 do 83 godine kod kojih je utvrđena kalcijaska urolitijaza. Grupa ispitanika uspoređivala se s referentnim vrijednostima kalcija i PTH koje predstavljaju vrijednosti u zdravih osoba koje ne stvaraju mokraćne kamence. Svim ispitanicima analiziran je sastav mokraćnih kamenaca. Za obradu ispitanika koji stvaraju mokraćne kamence i kontrolne skupine korišten je uzorak seruma. Ispitanici su bili na uobičajenom režimu prehrane i unosa tekućine u organizam. U serumu su određivane koncentracije paratireoidnog hormona (PTH) i koncentracija ioniziranog kalcija (Ca^{++}). U studiju nisu bile uključene osobe s izraženom proteinurijom ili bolestima i terapijom koje bi značajno mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Kriterij za uključivanje ispitanika u studiju bila je evidencija o najmanje jednom izmokrenom kamencu kojemu je identificiran sastav infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom (FTIR). Podatci su prikupljeni u svibnju 2016. godine. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Podatci o sastavu izmokrenih i operativno odstranjenih bubrežnih kamenaca pacijenata, preuzeti su iz medicinskih zapisa i nalaza prikupljenih sa Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek u razdoblju od 2014. do 2016. godine. Iz povijesti bolesti sa Zavoda za urologiju, prikupljeni su osnovni podatci o pacijentima (datum rođenja, spol, tjelesna masa, povijest urolitijaze, provedena dijagnostika i terapija), a iz medicinske dokumentacije Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek, podatci o izmjerenim vrijednostima kalcija i paratireoidnog hormona te podatci o sastavu mokraćnih

kamenaca. Za obradu ispitanika koji stvaraju mokraćne kamence korišten je uzorak mokraće. Ispitanici su bili na uobičajenom režimu prehrane i unosa tekućine u organizam. Kemijski sastav mokraćnih kamenaca utvrđen je metodom infracrvene spektroskopije na FTIR spektrofotometru, model FTIR8400S, Shimadzu. Koncentracija intaktnog PTH određena je kemiluminiscentom imunokemijskom metodom, a koncentracija ioniziranog kalcija potenciometrijskom metodom s ionselektivnom elektrodom za ionizirani kalcij (Ca^{++}).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli prema spolu testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Sve su p vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0.05$.

Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 47 ispitanika, od kojih je 15 (32 %) muškaraca i 32 (68 %) žene. Medijan dobi ispitanika je 59 godina (interkvartilnog raspona od 51 do 63 godine) u rasponu od 38 do 83 godine.

Medijan pH mokraće je 6,1 (interkvartilnog raspona od 5,5 do 6,9). Vrijednost Ca (s) je 3 mmol/L (interkvartilnog raspona od 2,9 mmol/L do 3,1 mmol/L) što ukazuje na povišene vrijednosti, kao i kod vrijednosti Ca⁺⁺, s medijanom 1,5 mmol/L (interkvartilnog raspona od 1,4 mmol/L do 1,6 mmol/L). Medijani vrijednosti PTH povećani su kao i vrijednosti Ca (dU), no bez značajnih razlika prema spolu (Tablica 1).

Tablica 1. Središnje vrijednosti (medijan) parametara prema spolu

	Referentne Vrijednosti	Medijan (interkvartilni raspon) prema spolu			P*
		Muškarci	Žene	Ukupno	
pH mokraće		5,9 (5,4 – 6,6)	6,2 (5,6 – 7)	6,1 (5,5 – 6,9)	0,20
Ca (s) [mmol/L]	2,14– 2,53	3,1 (2,9 – 3,2)	2,9 (2,9 – 3,1)	3 (2,9 – 3,1)	0,23
Ionizirani kalcij Ca ⁺⁺ [mmol/L]	1,13 – 1,32	1,5 (1,4 – 1,6)	1,5 (1,4 – 1,6)	1,5 (1,4 – 1,6)	0,58
Intaktni paratireoidni hormon PTH [mmol/dU]	12 – 88	118,9 (98,5 – 135,4)	128,4 (113,1 – 156,1)	125,3 (112,7 – 153,7)	0,14
Ca (dU) [mmol/dU]	< 7,9	9,2 (8,5 – 10,4)	9,1 (8,4 – 9,9)	9,1 (8,5 – 10,1)	0,63

*Mann Whitney U test

Prema referentnim vrijednostima svi ispitanici imaju više vrijednosti Ca (s), ionizirajućeg kalcija (Ca^{++}) i intaktnog (PTH) od referentnih, dok Ca (dU) ispod referentne vrijednosti ima sedmero (15 %) ispitanika, a njih 40 (85 %) u referentnom intervalu.

Kalcijev oksalat monohidrat prisutan je kod 27 (57 %) kamenaca, kalcijev oksalat dihidrat kod 14 (30 %) ispitanika, a kod svih ispitanika kamenac sadrži i kalcijev hidroksi karbonat fosfat (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema sastavu kamenca

	Broj (%) ispitanika			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Kalcijev oksalat monohidrat	7 (47)	20 (63)	27 (57)	0,36
Kalcijev oksalat dihidrat	2 (13)	12 (38)	14 (30)	0,17
Kalcijev hidroksi karbonat fosfat	15 (100)	32 (100)	47 (100)	–

*Fisherov egzaktni test

Ispitanici starije životne dobi imaju značajno niže vrijednosti ioniziranog kalcija Ca^{++} (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = -0,499$ $P < 0,001$) i intaktnog PTH (Spearmanov koeficijent korelacije $\rho = -0,303$ $P = 0,04$), što vrijedi i obratno (Tablica 3).

Tablica 3. Ocjena povezanosti dobi ispitanika s vrijednostima kalcija, pH vrijednosti mokraće te intaktnim paratireoidnim hormonom

Spearmanov koeficijent korelacije dobi s parametrima (P vrijednost)	
pH mokraće	-0,053 (0,73)
Ca (s) [mmol/L]	-0,266 (0,07)
Ionizirani kalcij Ca ⁺⁺ [mmol/L]	-0,499 (< 0,001)
Intaktni paratireoidni hormon PTH [mmol/dU]	-0,303 (0,04)
Ca (dU) [mmol/dU]	-0,030 (0,84)

5. RASPRAVA

Urolitijaza je sve češći zdravstveni problem s porastom incidencije i prevalencije posvuda u svijetu (18) i jedna od najstarijih poznatih bolesti ljudskog roda (19). Utjecaj na nastanak ove bolesti imaju genetski čimbenici, prehrambene navike, unos tekućine, klimatski uvjeti, rasa, tjelesna težina, spol i dob. Određivanje sastava kamenaca osnovni je korak u metaboličkoj procjeni i liječenju urolitijaze (18). Iz dosad iznesenih podataka može se zaključiti da poremećaj ravnoteže čimbenika koji određuju aktivnost inhibitora, odnosno stupanj zasićenosti mokraće, određuje procese koji vode do stvaranja kamenaca (1).

Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u razini kalcija i paratireoidnog hormona u krvi između pacijenata s bubrežnim kamencima i zdravih osoba koje ne stvaraju bubrežne kamence.

U istraživanju je sudjelovalo 15 ispitanika muškog spola te 32 ženskog, premda podatci iz svjetskih istraživanja govore da su kamenci učestaliji u muškoj populaciji (20). Smatra se da je razlog tomu testosteron, koji je bitan čimbenik sinteze endogenog oksalata u jetri (2). Moguće je da se radi sklonosti prehrani bogatoj proteinima koja povećava prezasićenost urina te o većem unosu soli u odnosu na ženete zbog toga imaju urin prezasićen kalcij-oksalamatom (19).

Alaya i Nouri u svom istraživanju prikazuju da je u Aziji vrh incidencije kalcij-oksalatnih kamenaca između 30. i 50. godine života. Nakon toga incidencija kalcij-oksalatnih kamenaca pada, a raste učestalost kamenaca mokraćne kiseline (35). U ovoj studiji prosječna dob ispitanika bila je 59 godina. Ispitanici starije životne dobi imali su značajno niže vrijednosti ioniziranog kalcija. To se može objasniti deficijencijom vitamina D i smanjenom sposobnosti apsorpcije kalcija u starijih osoba.

Mnogi istraživači napominju važnu ulogu inhibitora kristalizacije kao što su citrat, pirofosfat i glikozaminoglikani. Uz njihovu prisutnost, čak i ako postoji hipersaturacija urina, teže dolazi do stvaranja kamenca (21). Prema podacima iz literature o ulozi inhibitora kristalizacije u sprečavanju stvaranja bubrežnih kamenaca koji sadrže kalcij, dolazi se do sljedećih zaključaka. Inhibitori rasta kristala CaOx mogu ili ne moraju imati značajnu ulogu u prevenciji stvaranja kamena CaOx jer prekomjerna supersaturacija urina može nadvladati bilo koji potencijalni učinak inhibitora na proces rasta. Međutim, oni mogu igrati ulogu kao

inhibitori rasta kristala na nižim razinama metastabilne supersaturacije kada je ravnoteža između supersaturiranosti i inhibitora jednaka (22).

Ne smije se izostaviti pH urina kao jedan od faktora za nastanak kristalurije. Literatura govori kako se pojedini kristali pojavljuju u određenim rasponima pH vrijednosti urina (23). U radu Alexandera i Cordata (24) navodi se da je izlučivanje kalcija urinom uzrokovano metaboličnom acidozom pretežno rezultat povećane mobilizacije kalcija iz kosti i inhibicije transporta kalcija u bubrežnom tubulu. Budući da je većina bubrežnih kamenaca slabo topljiva u lužnatoj sredini, sklonost stvaranju kamenaca u lužnatoj mokraći mnogo je veća nego u kiseljoj. Zbog toga se u liječenju primjenjuju hrana i lijekovi koji zakiseljuju mokraću (15). Mehanizmi kojima kiselina mijenja integritet i stabilnost kosti opširno su ispitivani u objavljenoj literaturi.

Kao i u studiji provedenoj u osječkoj bolnici prije 28 godina (25), u ovom istraživanju uočeno je kako najviše kamenaca kao glavnu komponentu ima kalcij-oksalat. Najčešće se radilo o kalcij-oksalat monohidratu i kalcij-oksalat dihidratu. COM je najzastupljeniji je u oba spola, a kod svih ispitanika kamenac sadrži i kalcijev hidroksi karbonat fosfat. To se slaže s podacima iz strane literature koji govore da su najčešći kamenci oksalatni s 65 % (26), ali i spodatkom iz Tucakove studije (25) u kojoj nalazimo da su u pacijenata liječenih na Odjelu za urologiju Opće bolnice Osijek na prvom mjestu bili kalcij-oksalat monohidratni kamenci. Hipersaturacija urina kristalima CaOx ima veći utjecaj na nastanak kamenaca kod muškaraca nego kod žena (27) u većini svjetskih istraživanja, iako je u ovom istraživanju veći broj žena s CaOx kamencima.

Mokraća ne mora biti stalno prezasićena da bi došlo do kristalizacije. U procesu stvaranja kamenca bitan je čimbenik i ionizacija. Za citrat je vezano 50 % kalcija, a preostali dio je ioniziran, dok je oksalat ioniziran 60 do 80 %, a ostatak je vezan za magnezij. Količina ioniziranog kalcija i oksalata ovisi o pH mokraće. Što je veća količina ioniziranog kalcija i oksalata, to je i veća mogućnost kristalizacije (2). U ovom istraživanju svi su ispitanici imali povišene vrijednosti ioniziranog kalcija i stvarali bubrežne kamence. Ionizirani kalcij tipično je povećan u PHPT zbog vrlo velike aktivnosti osteoklasta u kostima. Fosfati su u PHPT sniženi zbog povećanog izlučivanja bubrezima, a vrijednost alkalne fosfataze u plazmi je visoka jer se luči iz aktiviranih osteoblasta (15).

PTH središnji je regulator homeostaze kostiju i bubrega. Kroz učinak na osteoblaste, osteocite i koštane osteoklastmože djelovati anabolički ili katabolički što ovisi o dozi i periodičnosti

lučenja PTH. U zdravih pojedinaca, PTH oslobađa se cirkadijanom dinamikom i pulsatilnim načinom, tako da su njegovi anabolički i katabolički učinci dobro uravnoteženi. Nasuprot tome, kod pacijenata s PHPT-om, kronično povećane razine PTH dovode do gubitka kostiju posredovanog receptorskim aktivacijskim faktorom nukleinskih k β liganda, osteoporoze (osobito na mjestima koja su bogatija kortikalnom kosti) i koštanih fraktura (28). Povećana resorpcija kosti glavni je uzrok nastajanju hiperkalciurije u slučaju PHPT (1) što u svom istraživanju jasno opisuju Li i suradnici (2). Navode da mobilizacija kalcija iz kostiju nije jedini mehanizam hiperkalciurije, već je patofiziologija ovog poremećaja složena i ne može biti objašnjena jednim mehanizmom.

U bubrezima PTH stimulira reapsorpciju kalcija i izlučivanje fosfata te stimulira aktivnost 1,25-hidroksivitamin-D hidroksilaze. Kada bolesnici s PHPT-om razviju hiperkalciuriju, opterećenje filtriranim kalcijem veće je od kapaciteta bubrega zaponovnom apsorpcijom kalcija (28). Smatra se da je hiperkalcijemija najvažnija biokemijska manifestacija PHPT (29). S obzirom da su u ovom radu u svih pacijenata s bubrežnom litijazom nađene povišene vrijednosti PTH te hiperkalcijemija, opravdano je detaljnijom metaboličkom obradom dijagnozu usmjeriti primarnom hiperparatireoidizmu.

Urolitijaza čini najčešću manifestaciju primarnog hiperparatireoidizma s pojavnosću oko 55 % (30). U oko 5 % pacijenata sa bubrežnom litijazom primarni hiperparatireoidizam je uzrok pojave recidiva bubrežnih kamenaca (31). Upravo je to još jedan od razloga zbog kojeg bismo u pacijenata iz ovog istraživanja trebali razmotriti mogući primarni hiperparatireoidizam. Osim toga, 32 od 47 pacijenata bile su žene što se slaže sa tvrdnjom iz literature (16) koja govori da je PHPT uglavnom bolest žena.

Radioimunološkim metodama (RIA) za određivanje paratireoidnog hormona najčešće se određuje onaj dio molekule PTH čija je koncentracija u cirkulaciji najviša i sadrži karboksilni C-terminalni ostatak (17). Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da su u gotovo svih pacijenata s PHPT povišene vrijednosti PTH. Dambacher i suradnici (30) našli su povišene vrijednosti PTH u 95 %, Ross i suradnici (32) u 81 %, Pak i suradnici (33) u 40 % bolesnika s PHPT-om. U bolesnika s renalnom hiperkalciurijom najčešće nalazimo povišenu aktivnost paratireoidnih žlijezda, što u svom istraživanju potvrđuju Pak i suradnici (33) te Broadus i suradnici (34). Oni su napravili procjenu funkcije paratireoidne žlijezde određivanjem cAMP u mokraći i PTH u serumu.

Danas još nema niti jednog pojedinačnog testa na temelju kojeg bi se s potpunom sigurnošću mogla potvrditi ili isključiti dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma. Smatra se da je dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma sigurna tek onda kada je potvrđena histološki. Na osnovu laboratorijskih nalaza za sada se postavlja dijagnoza vjerojatnog hiperparatireoidizma.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Svi ispitanici s povišenim vrijednostima paratireoidnog hormona imaju bubrežne kamence.
- Svi ispitanici imaju više vrijednosti Ca (s), ionizirajućeg kalcija (Ca^{++}) i intaktnog paratireoidnog hormona od referentnih vrijednosti.
- Kalcij-oksalatni kristali pojavljuju se uz kamence sastava kalcij-oksalat monohidrata i kalcij-oksalat dihidrata s većom učestalošću kamenaca građenih od kalcij-oksalat monohidrata.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi postoji li povezanost između povišenih vrijednosti kalcija i paratireoidnog hormona i stvaranja bubrežnih kamenaca.

Nacrt studije: Ova je studija ustrojena kao presječna studija.

Ispitanici i metode: Ispitanici su pacijenti liječeni u Kliničkom bolničkom centru Osijek, a podatci su prikupljeni sa Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku u razdoblju od 2014. do 2016. godine. U studiju je uključeno 47 pacijenata, a podatci su prikupljeni u svibnju 2017. godine. Kriterij za uključivanje ispitanika u studiju bila je evidencija o najmanje jednom izmokrenom kamencu kojemu je identificiran sastav FTIR spektroskopskom analizom. Za svakog ispitanika prikupljeni su sljedeći podatci: dob ispitanika u trenutku analize kamenca, spol, datum analize kamenca, je li kamenac izmokren ili operativno odstranjen te sastav kamenca.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 47 osoba, od toga 15 (32 %) muškaraca i 32 (68 %) žene. Medijan dobi ispitanika je 59 godina (interkvartilnog raspona od 51 do 63 godine) u rasponu od 38 do 83 godine. Najviše kamenaca kao glavnu komponentu ima kalcij-oksalat monohidrat (41 %) u oba spola, a kod svih ispitanika kamenac sadrži i kalcijev hidroksi karbonat fosfat. Svi ispitanici imaju više vrijednosti Ca (s), ionizirajućeg kalcija (Ca⁺⁺) i intaktnog paratireoidnog hormona od referentnih vrijednosti, dok Ca (dU) ispod referentne vrijednosti ima sedam (15 %) ispitanika, a njih 40 (85 %) u referentnom intervalu.

Zaključak: Kod povišenih vrijednosti kalcija i paratireoidnog hormona veća je učestalost stvaranja bubrežnih kamenaca.

Ključne riječi: nefrolitijaza; kalcij; paratireoidni hormon; pH; sastav; vrsta kamenca, kalcij-oksalat

8. SUMMARY

THE INFLUENCE OF CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE ON THE FORMATION OF KIDNEY STONES

Objective: The aim of this study was to determine whether there is correlation between calcium levels and parathyroid hormone and kidney stones.

Studydesign: This study is designed as a cross-sectional study.

ParticipantsandMethods: The study included patients treated at the Clinical Hospital Center Osijek. The data were collected in May 2017 from the Institute for Clinical Laboratory Diagnosisincluded 47 patients treated from 2014 to 2016. The criterion for inclusion of the respondents in the study was evidence of at least one urinated kidney stone, which was identified by FTIR spectroscopic analysis. Variables included in this study were as follows: sex,urine pH, total serum calcium, ionized calcium, intact parathyroid hormone PTH, urine calcium, and data on kidney size in nephrolithiasis.

Results: The study included 47 people, 15 (32 %) of whom were men and 32 (68 %) women. The median age of respondents was 59 (interquartile range from 51 to 63 years) ranging from 38 to 83 years. The majority of the stones contain calcium oxalate monohydrateas the main component (41 %) in both sexes. In all of the respondents kidney stones contained calcium hydroxonium carbonate phosphate as well. All respondents hadelevated values of calcium, ionizing calcium and intact parathyroid hormone, while urine calcium was below the reference value in 7 (15 %) respondents and in the reference interval in 40 (85 %) respondents.

Conclusion: At elevated levels of calcium and parathyroid hormone levels there is increased kidney stones production.

Keywords: calcium, calcium oxalate, nephrolithiasis, parathyroid hormone, pH, kidney stone type

9. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney International* 1966; 49: 1507–1518.
3. Khan R, Kok J. Dirk. Modulators of urinary stone formation. *Frontiers in Bioscience* 9, 2004; 9: 1450-82.
4. Šitum M, Gotovac J, i sur. *Urologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012; 4: 1450–1482.
5. Barnela SR, Soni SS, Saboo SS, Bhansal AS. Medical management of renal stone. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16: 236–239.
6. Hebrang A, Lovrenčić M. *Radiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
7. Šerić V. Biomarkeri bubrežnog oštećenja u razvoju kalcij oksalatne urolitijaze (Doktorska disertacija). Medicinski fakultet Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2012.
8. Hongshi X, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. Kidney stones: Un update on current pharmacological management and future directionse. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 435–447.
9. Vidović M. *Urologija*. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
10. Fredrich L. Coe, Andrew Evan, Elaine Worcester. Kidney stone disease. *J.Clin.Invest.* 2005; 2598–2608.
11. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney Stones and the Risk for Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 804–811.
12. Moran CP, Courtney AE. Managing acute and chronic renal stone disease. *Practitioner.* 2016; 260: 17–20.
13. Netsch C, Gross AJ. Calyceal stones. *Urologe A.* 2013; 52: 1135–45.
14. Radelj M. *Urološki dijagnostički algoritmi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
15. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
16. Galić J. Istraživanje hiperparatireoidizma u populaciji s urolitijazom (magistarski rad). Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1991.
17. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney Stones and the Risk for Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 804–811.

18. Alkhunaizi AM. Urinary stones in Eastern Saudi Arabia. *Urol Ann.* 2016; 8: 6–9.
19. Milošević D, Batinić D. Urolitijaza u dječjoj dobi. *Pediatr Croat* 2002; 46: 33–35.
20. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, i sur. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 2141–6.
21. Baumann JM, Affolter B. From crystalluria to kidney stones, some physicochemical aspects of calcium nephrolithiasis. *World J Nephrol.* 2014; 3: 256–267.
22. Robertson WG. Do "inhibitors of crystallisation" play any role in the prevention of kidney stones? A critique. *Urolithiasis.* 2016; 45: 43–56.
23. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, isr. Patofiziologija. Sedmo obnovljeno i izmijenjeno izdanje knjiga prva. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
24. Alexander RT, Cordat E, Chambrey R, Dimke H, Eladari D. Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 3511–3520.
25. Tucak A, Radonić M, Furedi-Milhofer H, Dekanić D, Čečuk LJ. Osijek: Urolitijaza Revija, Izdavački centar Radničkog sveučilišta "Božidar Maslarić"; 1989.
26. Gault MH, Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. *J Urol.* 2000; 164: 302–7.
27. Rodgers AL. Urinary saturation: casual or causal risk factor in urolithiasis. *BJU Int.* 2014 Jul; 114(1): 104–10.
28. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bader F. Primary Hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16033.
29. Pramono LA, Larasati D, Yossy Y, Harbuwono DS, Soebardi S. Recurrent Bilateral Staghorn Stones as a Manifestation of Primary Hyperparathyroidism due to Parathyroid Adenoma. *Acta Med Indones.* 2015; 47: 348–51.
30. Dambacher MA, Binswanger U, Fischer JA. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. *Urol Res* 1979; 7: 171.
31. Eastham RD, Biokemijske vrijednosti u kliničkoj medicini. 1. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1987.
32. Ross BA, Lindall AW, Aron DC, Orf JW, Yoon M, Hubner MB, i sur. Detection and characterization of small midregion parathyroid hormone fragment in normal and hyperparathyroid glands and sera by immunoextraction and region-specific radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 709–21.

33. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest.* 1974; 54: 387–400.
34. Broadus AE, Dominguez M, Bartter FC. Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria : use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47: 751–60.
35. Alaya A, Nouri A, Belgith M, Saad H, Hell I, Hellara W, i sur. Changes in kidney stones type according to sex and age in Tunisian patients. *Actas Urol Esp.* 2012; 36: 171-177.

10. ŽIVOTOPIS**OPĆI PODATCI:**

- Ime i prezime: Marija Antolović
- Datum i mjesto rođenja: 15.kolovoza 1991., Slavonski Brod
- Adresa stanovanja: Prolaz Josipa Leovića 5, 31000 Osijek
- Kontakt: 091/766 5728
- E-mail: marijaantolovic5@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 1998. – 2000. Osnovna škola Ivana Filipovića, Beravci
- 2000. – 2006. Osnovna škola Antuna Mihanovića, Osijek
- 2006. – 2010. Medicinska škola Osijek, smjer medicinska sestra / medicinski tehničar
- 2010. – 2011. Pripravnički staž za zvanje medicinska sestra / medicinski tehničar u trajanju jedne godine
- 2011. – 2017. Medicinski fakultet Osijek, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

AKTIVNOSTI:

- Aktivna sam članica dviju studentskih udruga Medicinskog fakulteta: EMSA-e (European Medical Students Association) i CroMSIC-a (Croatian Medical Students' International Committee).

Projekti u kojima sam sudjelovala:

1. 2014.–2016. **mRAK kampanja** – edukacija učenika srednjih škola o važnosti prevencije i ranog otkrivanja najčešćih vrsta karcinoma
2. 2014. **Znanje i vještine** – promicanje i vježbanje osnovnih medicinskih i kliničkih vještina
3. 2013. –2016. **Bolnica za medvjediće** – cjelokupna organizacija i volontiranje; cilj projekta je smanjivanje straha djece od odlaska liječniku
4. 2016. **Mame i bebe** – osmišljavanje koncepta, cjelokupna organizacija i volontiranje na događaju edukacije za trudnice

OSTALO:

- Znanje engleskog jezika – stupanj B1
- Znanje njemačkog jezika – stupanj A1
- Znanje hrvatskog znakovnog jezika za gluhe osobe – položena četiri semestra u hrvatskom savezu gluhoslijepih osoba „Dodir“
- Poznavanje rada na računalu